



TITLE:

病期D2前立腺癌内分泌療法による 前立腺性酸性ホスファターゼ,γ-セ ミノプロテインおよび前立腺特異 抗原の変動と予後

AUTHOR(S):

秋元, 晋; 赤倉, 功一郎; 正井, 基之; 井坂, 茂夫; 島崎,
淳

CITATION:

秋元, 晋 ...[et al]. 病期D2前立腺癌内分泌療法による前立腺性酸性ホスファターゼ,γ-セミノプロテインおよび前立腺特異抗原の変動と予後. 泌尿器科紀要 1990, 36(7): 783-791

ISSUE DATE:

1990-07

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/116951>

RIGHT:

病期 D2 前立腺癌内分泌療法による前立腺性酸性 ホスファターゼ, γ -セミノプロテインおよび 前立腺特異抗原の変動と予後

千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 島崎 淳教授)

秋元 晋, 赤倉功一郎, 正井 基之

井坂 茂夫, 島崎 淳

CHANGES OF PROSTATIC ACID PHOSPHATASE, γ -SEMINOPROTEIN AND PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN AFTER ENDOCRINE THERAPY FOR STAGE D2 PROSTATE CANCER

Susumu Akimoto, Koichiro Akakura, Motoyuki Masai,
Shigeo Isaka and Jun Shimazaki

From the Department of Urology, School of Medicine, Chiba University

Prostatic acid phosphatase (PAP), γ -seminoprotein (γ -Sm) and prostate specific antigen (PSA) were examined on 120 cases of stage D2 prostate cancer between 1979 and 1989. All patients received endocrine therapy as the first treatment; castration and immediate administration of estrogen or antiandrogen (101), LH-RH analogs (13), estrogen (3) and antiandrogen (3). The actuarial survival rates were calculated by the cause-specific survival method.

Pretreatment levels of PAP, γ -Sm and PSA did not influence prognosis. After start of treatment, the relationship between the changes of the markers and prognosis were examined. At 1 month after the start of the treatment, normalization of PAP or γ -Sm was not reflected in the following course. On the contrary, at 3 and 6 months, groups with normalization of PAP or γ -Sm showed better prognosis than those with elevated levels. The same tendency of PSA was obtained at 6 months after start of treatment. In patients with normalized PAP at 3 months, abnormal γ -Sm showed worse prognosis than normalized γ -Sm. Therefore, the significance of determination on the two markers was manifested. As histological grade influenced the following course, poorly differentiated adenocarcinoma with normalized PAP at 3 months showed better prognosis than those with elevated levels.

In conclusion, it is worthwhile to measure multiple markers for predicting the prognosis of stage D2 prostate cancer treated with endocrine therapy.

(Acta Urol. Jpn. 36: 783-791, 1990)

Key words: Prostatic acid phosphatase, γ -seminoprotein, Prostate specific antigen, Prognosis, Prostate cancer

緒 言

前立腺癌には、腫瘍マーカーとして前立腺臓器特異抗原である前立腺性酸性ホスファターゼ (PAP), γ -セミノプロテイン (γ -Sm) および前立腺特異抗原 (PSA) があり、これらの診断および経過の把握における有用性については、すでに多くの報告がなされてきた。しかし、治療による腫瘍マーカーの変動と予後との関

係についての研究は少ない。今回、これらのマーカーの治療前値および内分泌療法後の正常化の有無と予後との関連につき、検討した。

対象および方法

1979年から1989年までに、初回治療として内分泌療法を施行し、治療前に PAP, γ -Sm および PSA のいずれかを測定した病期D2 前立腺癌 120 例を対象と

した。年齢は55歳から89歳（平均72.8歳）であり、観察期間は2カ月から112カ月（平均34.4カ月）であった。治療後1カ月、3カ月および6カ月の値も検討した。内分泌療法としては、去勢および直後よりジェチルスチルベストロール2 燐酸 250~600 mg/日を1カ月間投与し、以後ヘキサステロール 30 mg/日またはエチニルエストラジオール 1.0~1.5 mg/日投与、もしくは去勢直後より酢酸クロルマジノン 100 mg/日を投与したもの¹⁾ (96例)、去勢と共にアナンドロン 150~300 mg/日を投与したもの (5例)、LH-RH アナログ (13例)、エストロゲン剤のみ (3例)、フルタマイドのみ (3例) であり、LH-RH アナログで Leuprolide を用いた4例中3例は約1年後酢酸クロルマジノン 100 mg/日を追加した。残り1例およびエストロゲン剤のみの2例、フルタマイドのみの3例は3カ月後、去勢と共にエチニルエストラジオールか酢酸クロルマジノンの投与を行った。これらの内分泌療法は、再燃が明らかとなり、化学療法などの他の治療法に変更になるまで継続して行った。病期および組織学的分化度は、前立腺癌取扱い規約²⁾によった。腫瘍マーカーの測定は、PAP は栄研キット (RIA 法)、 γ -Sm は中外キット (RIA 法または Enzymeimmunoassay 法)、PSA は栄研キット (RIA 法) またはトラベノールキット (RIA 法) によった。正常上限値は、それぞれ 3, 4, 3, 2.5 ng/ml を用いた。PSA は、これら2キット間の相関性は良いが、測定値は大きく異なるため³⁾、未治療マーカー値と予後の検討の項では、大多数例を測定した栄研キットのもののみを用いた。治療後の経過を異なったキットを用いて測定したものは1例のみであり、かついずれの値も正常値内で

あった。他はすべて同一キットにて測定したものであったので、内分泌療法による PSA の正常化と予後の項では、2キットにて測定したものをを用いた。

1989年11月現在の調査で、死亡例は前立腺癌死 45例、他癌死 2例、心血管死 2例、脳血管死 2例、老衰 3例、他病死 7例、死因不明 5例、計66例であった。今回、予後は前立腺癌死のみを死亡として、他因死は死亡の時点で打切とする Cause-specific survival rates⁴⁾ を用いた。追跡不能例は5例で3カ月、4カ月、5カ月、3年3カ月および3年10カ月であった。

群内の分布を mean \pm SD で示し、2群間の有意差の検定はt検定を用いた。生存率の算定は、Kaplan-Meier 法により、その有意差の検定は、generalized Wilcoxon test によった。

結 果

1. 未治療前立腺癌マーカー値と予後

PAP を測定した115例を正常値18例、3~20 ng/ml 41例、20 ng/ml より高値56例の3群に分けた。異常値の2分は、症例数をほぼ折半する 20 ng/ml を用いた。3群間の予後をみると、差がみられなかった (Fig. 1)。正常上限2倍の 6 ng/ml 以下33例とそれより高値81例の2群に分け、予後を比較したが、同様に差をみなかった (図は示さず)。

γ -Sm を測定した79例を正常値7例、異常症例数をほぼ2分する 15 ng/ml を用いて、4~15 ng/ml 41例、15 ng/ml より高値31例の3群に分け、予後を比較したが、これらの間に差をみなかった (Fig. 2)。正常上限2倍の 8 ng/ml 以下22例とそれより高値57例の2群に分け、同様に予後を比較したが差をみなかった

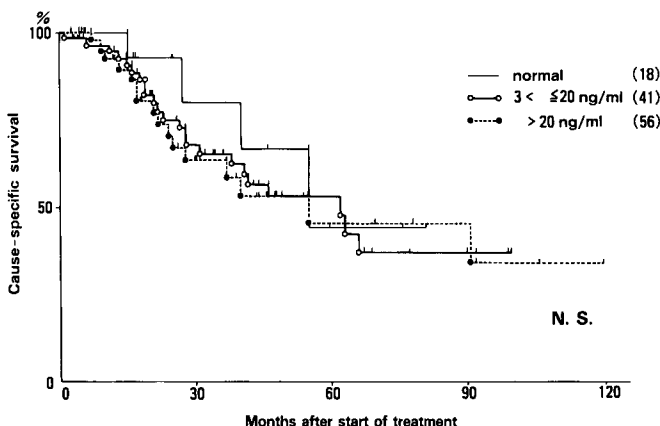


Fig. 1. Influence of pretreatment PAP level on survival of patients in stage D2 prostate cancer after endocrine therapy

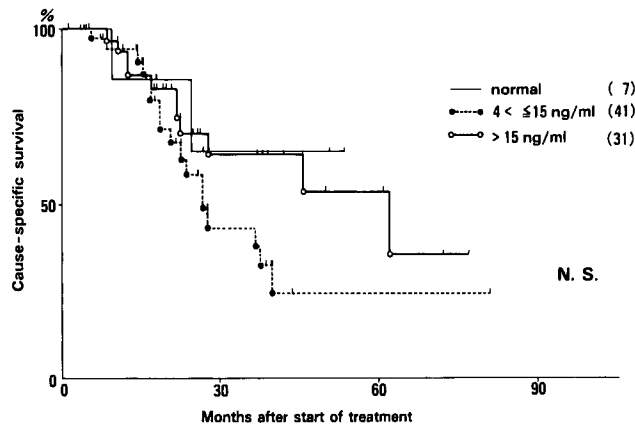


Fig. 2. Influence of pretreatment γ -Sm level on survival of patients in stage D2 prostate cancer after endocrine therapy

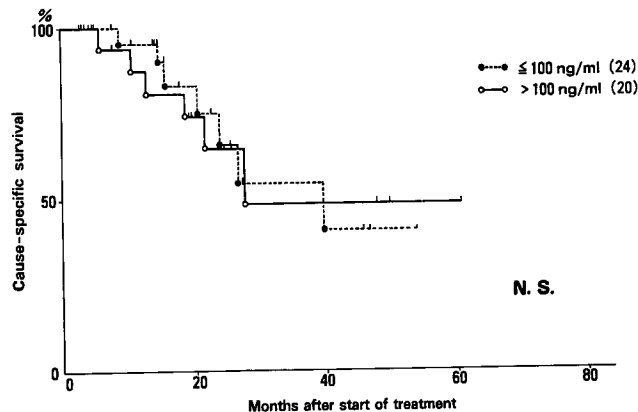


Fig. 3. Influence of pretreatment PSA (EIKEN kit) level on survival of patients in stage D2 prostate cancer after endocrine therapy

(図は示さず).

PSA 栄研キットで測定した44例は、いずれも正常上限より高値であった。症例数をほぼ2分する 100 ng/ml 以下24例とそれより高値 20 例の2群に分け、予後を検討したが差をみなかった (Fig. 3)。以上より、いずれの腫瘍マーカーも未治療時の値と予後との間には、関係を認めなかった。

2. 内分泌療法による腫瘍マーカーの正常化と予後

内分泌療法開始後1カ月、3カ月および6カ月の時点で、腫瘍マーカーの正常化の有無により2群に分け、予後をみた。PAP は1カ月の時点で予後では、正常化した群 (38例) は、高値にとどまった群 (33例) よりも良い傾向を示し、3カ月および6カ月の時点では、前者は後者よりも良い予後を認めた (3カ月, $p < 0.05$, 6カ月 $p < 0.001$, Fig. 4)。初めから正常値であったものは、3カ月および6カ月の正常化し

たものの差はなかった (Fig. 1 参考)。

γ -Sm は、1カ月では両群に差を認めず、3カ月および6カ月では PAP 同様、差を認めた (3カ月, $p < 0.01$, 6カ月, $p < 0.001$, Fig. 5)。初めから正常値であったものは、3カ月および6カ月の時点で正常化したものと差がなかった (Fig. 2 参考)。

PSA では、予後に1カ月では差がなく、3カ月では正常化した群が良い傾向を示し、6カ月においては差を認めた ($P < 0.01$, Fig. 6)。以上より、腫瘍マーカーが異常値である場合、3～6カ月の時点での正常化の有無は、予後との関連を示した。

3. 腫瘍マーカー併用による正常化と予後

PAP は、内分泌療法開始後3カ月の時点においての正常化の有無により予後に差を認めたが、正常化した群にも癌死例があったので、他マーカーの変動をみた。PAP, γ -Sm 共治療前は異常値を示し、いずれも

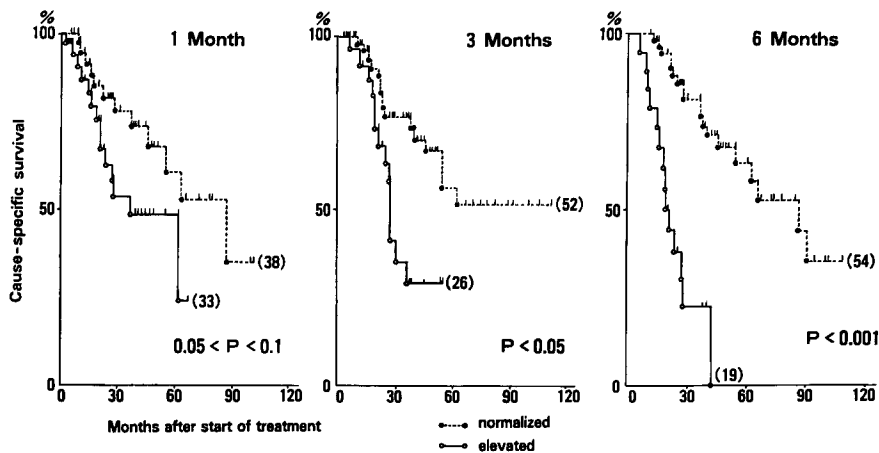


Fig. 4. Relationship between change of PAP and prognosis after start of endocrine therapy in stage D2 prostate cancer. Measurement of PAP was performed at the indicated time after the start of the treatment.

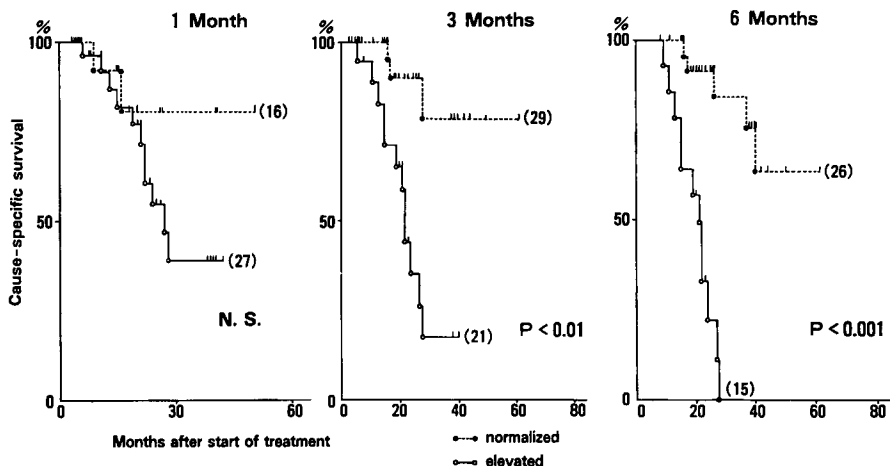


Fig. 5. Relationship between change of γ -Sm and prognosis after start of endocrine therapy in stage D2 prostate cancer. Measurement of γ -Sm was performed at the indicated time after the start of the treatment.

正常化した群 (20例) の予後はきわめて良好であり, PAP が正常化したにも拘らず γ -Sm が異常値にとどまった群 (7例) の予後との間に差を認めた ($p < 0.01$, Fig. 7).

PSA においては, PSA, PAP 共に正常化したものの8例は癌死例がなかったが, PSA 異常値のままのもの (6例) と差をみなかった。これは, おそらく症例数が少なかったためと考えた (Fig. 8)。以上より, 複数マーカーの使用は単独よりも, 予後をよりよく把握できると考えた。

4. 組織学的分化度とマーカー値

組織学的分化度が明らかな 107 例のうち, 高分化腺癌 1 例を除き, 中分化腺癌 59 例と低分化腺癌 46 例の予後を比較した。前者のほうが良好であった ($p < 0.01$, Fig. 9A)。中分化腺癌および低分化腺癌の, 未治療時マーカー値は, それぞれ PAP が, 652.5 ± 3242.8 (61例), 160.8 ± 398.8 (46例), γ -Sm が 20.2 ± 32.4 (40例), 20.9 ± 18.3 (33例), PSA が 296.7 ± 533.3 (18例), 477.9 ± 920.4 ng/ml (22例) といずれも両群に差をみなかった。PSA は栄研キット測定例のみ用いた。尚, この検討には, 死因不明例も加えた。平均値は, PAP においては中分化腺癌が, PSA は低分

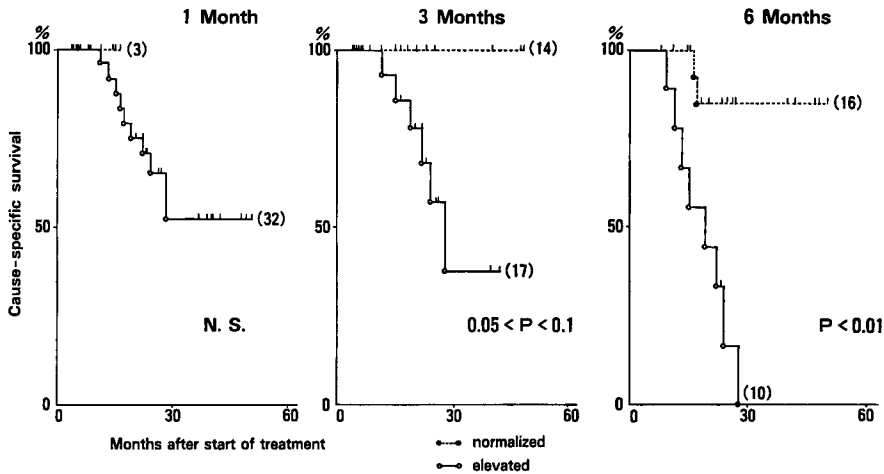


Fig. 6. Relationship between change of PSA and prognosis after start of endocrine therapy in stage D2 prostate cancer. Measurement of PSA was performed at the indicated time after the start of the treatment.

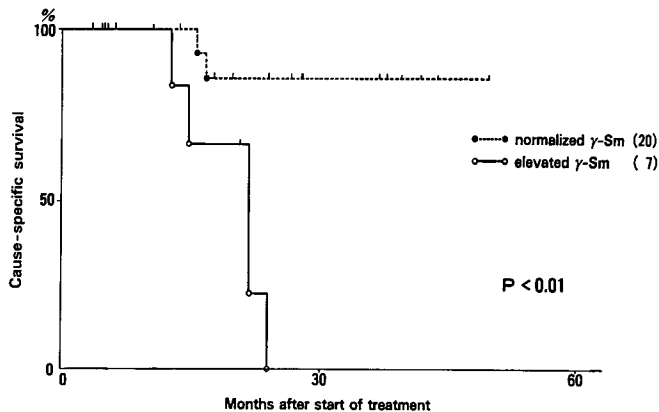


Fig. 7. Influence of change with γ -Sm on survival of the patients with normalized PAP received endocrine therapy. Measurement was performed at 3 months after the start of the treatment.

化腺癌が高いが、200 ng/ml より高いもの (PAP 4 例, PSA 3 例) を除外すると, PAP では 101.8 ± 213.4 と 113.3 ± 248.1 , PSA では 196.8 ± 317.2 と 204.4 ± 242.6 ng/ml となり両者の差がなくなった。

治療開始後 3 カ月の時点で腫瘍マーカー正常化は予後に影響をみたので, 分化度別の正常化と予後との関係をみた。中分化腺癌は, 正常化した群 (29 例) と高値にとどまった群 (12 例) との間に予後の差をみなかったが, 低分化癌は, 正常化した群 (23 例) は, 高値にとどまった群 (11 例) よりも良い予後を示した ($p < 0.05$)。また低分化腺癌で正常化した群の予後と中分化腺癌で高値にとどまった群のそれとは, 同じであっ

た (Fig. 9B)。以上より, 予後に影響があるといわれる組織学的分化度は, 経過を腫瘍マーカーで追跡すると, さらに予後とよく関係することがわかった。

考 察

未治療時の PAP, PSA および γ -Sm の病期別の陽性率については, 本邦, 欧米を問わず多くの報告がなされてきた。千葉大学においても, PAP は早期の病期での陽性率が低く, 特異性は高いこと, γ -Sm は PAP よりも陽性率が高く, 病期 B においても半数が異常値を示すが, 特異性は低いこと, PSA は正常上限値を 3 ng/ml と健常者より求めた値に設定すると,

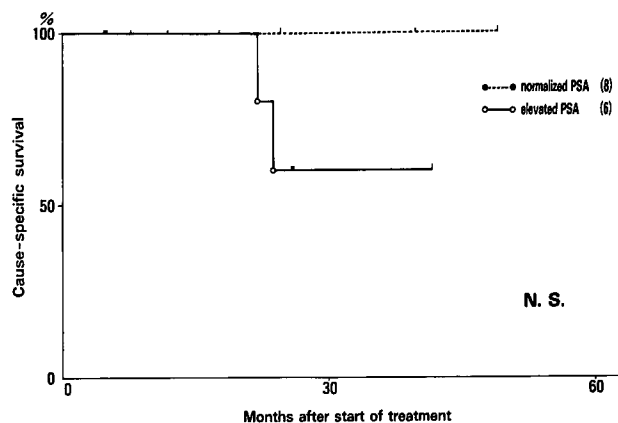


Fig. 8. Influence of change with PSA on survival of the patients with normalized PAP received endocrine therapy. Measurement was performed at 3 months after the start of the treatment.

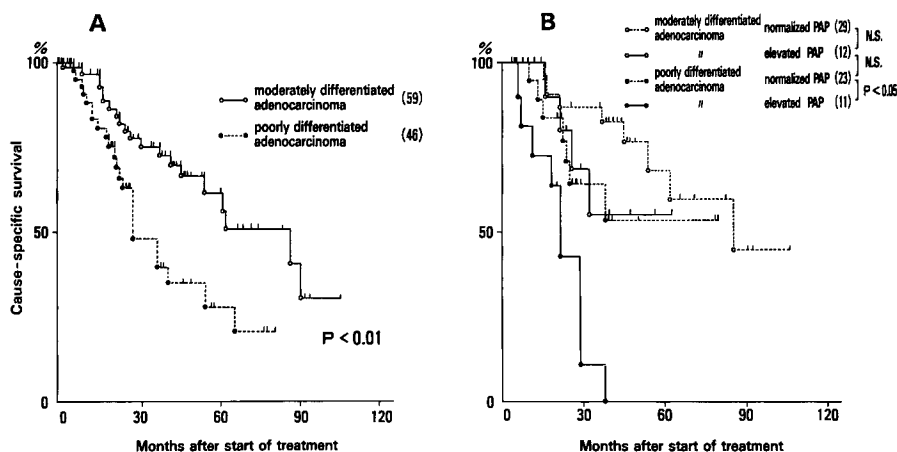


Fig. 9 A: Histological grade and survival. B: Influence of PAP change on survival of patients divided by histological grade at 3 months after start of the endocrine therapy.

陽性率はきわめて高率であるが、特異性は低いため、診断効率は、3 マーカーの中で最も低いことを報告した⁹⁾。またいずれの腫瘍マーカーも、前立腺肥大症においては摘除重量とマーカー値とは相関することを明らかにしたが、その後同様の報告⁶⁻⁸⁾がなされた。しかし、診断上の利用と共に、経過との関係は腫瘍マーカーの有用性をさらに高めることになるので、今回、それにつき検討した。

酸性ホスファターゼ (ACP) や PAP が、未治療時異常値のとき、正常値のものより予後が悪いとする報告が、数多くなされてきた⁹⁻¹¹⁾。また、ACP が異常値のものは正常のものよりも再発までの期間が短かったという¹²⁾。異常値のもの、正常値のものの両者の

予後に差がなかったとする報告^{13,14)}もあるが、いずれも正常値を示すものの生存率の方が高い。これらの報告は、いずれも単一病期ではないので、進行病期の ACP, PAP の平均値が高いことを考えると、病期間の予後の比較となっていたとみなされる。相模ら¹⁵⁾、熊本ら¹⁶⁾は病期 D のみで調べた結果、今回の結果と同様、予後に差を認めていない。European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC)¹⁷⁾ の報告では、遠隔転移を有する M1 は、ACP が予後因子ではなかった。一方、National Prostatic Cancer Project (NPCP)¹⁸⁾ は、ACP が重要な予後因子として扱われているが、これは対象の過半数がすでに内分泌療法を施行しているためである。

EORTC の M0¹⁷⁾ は, ACP が M1 での結果と異なり, 予後因子であり, PSA を用いた M0 の他の報告¹⁹⁾においても, PSA 高値例は予後不良であったとしており, 腫瘍マーカーと予後との関係は, 病期により異なっている。

内分泌療法の反応性が予後に関するとする報告は多いが, いつの時点でみるかについての報告は少ない。未治療時異常値であった腫瘍マーカーは, 治療開始後制癌されるに従い, 急速に下降し正常化し, その推移は治療の反応性をよく反映する。碓井¹⁴⁾は, 治療前に ACP が異常値を示し, 内分泌療法1ヵ月後正常化しなかった症例の予後は悪く, 正常化したものとの間に差を認めており, 山崎ら²⁰⁾は, PAP-RIA を用いて治療開始2ヵ月後での正常化の有無で同様の結果をみている。千葉大学における病期 D2 の長期生存例の予後因子の検討²¹⁾においても, 長期制癌例は, 未治療時異常値であっても, 3ヵ月後には全例正常化したのに対して, 早期癌死例で正常化したものは, 半数以下であり差を認めた。今回, PAP, γ -Sm 共治療開始後1ヵ月では, 正常化の有無で予後に差がなく, 3ヵ月から差を認めた。3ヵ月, 6ヵ月の時点において, γ -Sm の方が PAP よりも正常化の有無による曲線の差が大きく, 予後不良群をより鋭敏に選別した結果であった。PSA は, 差が6ヵ月においてのみ認められたが, 症例数を増し再検討の予定である。以上より, 内分泌療法の反応性をみるためには, 治療開始3ヵ月以降でなされるべきと考えた。PAP に加えて γ -Sm を同時測定することにより, PAP 正常化したものの中の予後不良例を選別できることがわかった。PAP は PSA の併用においても, 症例数は少ないが同様の傾向をみた。内分泌療法後の経過も, 複数マーカーにて観察する重要性が示されたと考える。

多くの前立腺癌治療効果判定基準²²⁻²⁴⁾には, 判定項目の1つとして, ACP や PAP の変動があげられている。広く用いられている NPCP²²⁾ の基準においては, ACP が正常化しているのが必須条件である partial response (RP) と, 必ずしも正常化しなくてもよい objectively stable (S) との間に予後の差が認められないとする3ヵ月²⁵⁾, 6ヵ月²⁶⁾での判定の報告がなされた。このことより, 腫瘍マーカーの正常化の有無と予後は無関係であると結論づけるのは, 疑問である。今回の PAP における3ヵ月, 6ヵ月の時点での正常化例の中には, 癌死例が多くあり, これは γ -Sm の同時期の正常化したものの生存曲線と比較すれば, 差が明らかとなった。すなわち, PR と S との間で予後に差がなかったのは, 他項目との総合

評価の結果ではあるが, ACP の正常化したものの中には, 予後不良の例を含んでおり, これらを一括して予後良好の群としたことによる可能性がある。今後, γ -Sm および PSA を含めた複数マーカーを評価項目として, 治療効果の評価が行なわれていくことが望まれる。

組織学的分化度と未治療時マーカー値とは, 明らかな関係をみないとするものが多く²⁷⁻²⁸⁾, 今回も同様の結果であった。低分化腺癌は, 中分化腺癌よりも予後不良であったが, これも諸家の報告^{15,16)}と同様であった。以前, 中分化腺癌と低分化腺癌との間の予後に, 差がなかった¹⁾が, これはすべての死亡より生存率を算出したものであり, Cause-specific survival rates⁴⁾ による今回の結果では, 分化度と予後に関係がみられた。分化度が予後の重要な因子²⁹⁾であることを, 再確認できた。中分化腺癌で, 治療後3ヵ月で正常化しないものと, 低分化腺癌で正常化したものとの予後が同じであり, 低分化腺癌では, 正常化の有無により予後に大きな差をみた。したがって, 組織学的分化度は経過を腫瘍マーカーで観察することによって, より適確に予後を知ることが可能となることを示したと考える。

結 語

1979年から1989年までに, 初回治療として, 内分泌療法を施行した病期 D2 前立腺癌 120 例について, PAP, γ -Sm および PSA 値と予後およびマーカー併用の有用性を検討して, 以下の結論を得た。

1. 治療前マーカー値の高低と予後は, PAP γ -Sm および PSA 共関連が認められなかった。

2. PAP および γ -Sm においては, 内分泌療法後3ヵ月および6ヵ月の時点で, マーカーが異常値にとどまるものの予後は, 正常化したものより不良であった。ただし, 1ヵ月後ではこの関係がみられなかった。

3. 内分泌療法後3ヵ月の時点で, PAP が正常化したもののうち, 癌死例があるがこれらの大多数は γ -Sm は異常値にとどまっていた。したがって, 両マーカーの併用により, よりよく予後を推測できると考えた。

4. 低分化腺癌で, 内分泌療法後3ヵ月で正常化の有無は予後に差があり, 正常化したものは, 中分化腺癌で異常値のままのものと同じ予後であった。このことにより, 組織学的分化度は経過を腫瘍マーカーにて観察することでより有用となることを確認した。

文 献

- 1) 秋元 晋, 赤倉功一郎, 布施秀樹, 島崎 淳, 矢谷隆一: Stage D2 前立腺癌の内分泌療法. 日泌尿会誌 79: 1-10, 1988
- 2) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 前立腺癌の組織学的分類. 前立腺癌取り扱い規約, 第1版, 東京, 1985
- 3) 秋元 晋, 布施秀樹, 赤倉功一郎, 島崎 淳: 前立腺癌における前立腺特異抗原, 前立腺酸性ホスファターゼおよび γ -セミノプロテイン. 第6回腫瘍マーカー研究会記録, 227-229, 1987
- 4) Lepor H, Kimball AW and Walsh PC: Cause-specific actuarial survival analysis: a useful method for reporting survival data in men with clinically localized carcinoma of the prostate. J Urol 141: 82-84, 1989
- 5) 秋元 晋, 赤倉功一郎, 島崎 淳: 前立腺癌における腫瘍マーカー (前立腺酸性ホスファターゼ, γ -セミノプロテイン, 前立腺特異抗原) の検討. 泌尿紀要 34: 1389-1396, 1988
- 6) Vesey SG, Goble NM, Stower MJ, Hammonds JC and Smith JB: The effects of transurethral prostatectomy on serum prostate specific antigen. Br J Urol 62: 347-351, 1988
- 7) Oosterom R, Bogdanowicz J and Schröder FH: Evaluation of prostate-specific antigen in untreated prostatic carcinoma. Eur Urol 16: 253-257, 1989
- 8) 石川眞也, 橋本紳一, 小林 裕, 後藤健太郎, 戸塚一彦, 徳江章彦: 前立腺肥大症における γ -Se minoprotein. 西日泌尿 51: 1471-1474, 1989
- 9) 海部泰夫, 滝川 浩, 香川 征: 前立腺癌の臨床的検討. 西日泌尿 45: 819-827, 1983
- 10) 横関秀明, 滝川 浩, 香川 征, 黒川一男: 前立腺癌の臨床的研究. 西日泌尿 48: 336-344, 1986
- 11) 森山信男, 赤座英之, 杉本雅彦, 谷口 淳, 原 慎, 福谷恵子, 北村唯一, 東原英二, 岸 洋一, 梅田隆, 河邊香月, 新島端夫: 過去5年間の前立腺癌新来患者の傾向. 泌尿紀要 34: 997-1001, 1988
- 12) 滝川 浩, 香川 征, 淡河洋一, 黒川一男, TEKK グループ: 再燃前立腺癌の臨床的検討. 日泌尿会誌 78: 1545-1552, 1987
- 13) 高安久雄, 小川秋実, 小磯謙吉, 小峰志訓, 石井泰憲: 前立腺癌の治療成績. 日泌尿会誌 69: 426-435, 1978
- 14) 碓井 亜: 前立腺癌に関する研究 I 抗男性ホルモン療法の効果と予後に関する検討. 泌尿紀要 24: 263-280, 1978
- 15) 相模浩二, 森山浩之, 水谷雅己, 仁平寛己: 前立腺癌の内分泌療法および放射線療法. 西日泌尿 48: 360-366, 1986
- 16) 熊本悦明, 塚本泰司, 島崎 淳, 大島博幸, 吉田修, 斉藤 泰, 原田昌典: 前立腺癌の予後因子の分析-前立腺癌の内分泌療法における検討-. 協栄生命事業団論文集 II: 21-33, 1986
- 17) de Voogt HJ, Suci S, Sylvester R, Pavone-Macaluso M, Smith PH, de Pauw M and members of the European Organization for Research on Treatment of Cancer genitourinary tract cancer cooperative group: Multivariate analysis of prognostic factors in patients with advanced prostatic cancer: results from 2 European Organization for Research on Treatment of Cancer trials. J Urol 14: 883-888, 1989
- 18) Emrich LJ, Priore RL, Murphy GP, Brady MF and the investigators of the National Prostatic Cancer Project: Prognostic factors in patients with advanced stage prostate cancer. Cancer Res 45: 5173-5179, 1985
- 19) Armitage TG, Cooper EH, Newling WW, Robinson MRG and Appyard I: The value of the measurement of serum prostate specific antigen in patients with benign prostatic hyperplasia and untreated prostate cancer. Br J Urol 62: 584-589, 1988
- 20) 山崎春城, 町田豊平, 東陽一郎, 近藤直弥, 黒田淳, 今中啓一郎: 前立腺癌における前立腺酸性ホスファターゼの臨床的評価. 臨泌 43: 1063-1067, 1989
- 21) 正井基之, 秋元 晋, 井坂茂夫, 島崎 淳, 矢谷隆一: Stage D2 前立腺癌の長期生存例の予後因子の検討. 泌尿紀要 36: 667-671, 1990
- 22) Murphy GP, Slack NH and participants in the National Prostatic Cancer Project: Current status of the National Prostatic Cancer Project treatment protocols. In: Controlled Clinical Trials in Urologic Oncology. Edited by Denis L, Murphy GP, Prout GR and Schröder FH. pp. 119-133, Raven Press, New York, 1984
- 23) Smith PH, Suci S, Robinson MRG, Richards B, Bastable JRG, Gashan RW, Bouffieux C, Lardennois B, Williams RE, de Pauw M and Sylvester R: A comparison of the effect of diethylstilbestrol with low dose estramustin phosphate in the treatment of advanced prostatic cancer: final analysis of a phase III trial of the European Organization for Research on Treatment of Cancer. J Urol 136: 619-623, 1986
- 24) 赤座英之, 宇佐美道之, 古武敏彦, 松村陽右, 森山信男, 今井強一, 布施秀樹, 井坂茂夫, 山中英寿, 松本恵一, 島崎 淳: 前立腺癌の薬物療法における臨床効果判定基準について. 泌尿紀要 33: 894-904, 1987
- 25) Slack NH, Brady MF, Murphy GP and investigators in the National Prostatic Cancer Project: Stable versus partial response in advanced prostate cancer. Prostate 5: 401-415 1984
- 26) Labrie F, Dupont A, Giguere M, Cusan L,

- Bergeron N, Emond J, Monfette G, Lacourciere Y, Boucher H and Lachance R: Important prognostic value of standardized objective criteria of response in stage D2 prostatic carcinoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* **24**: 1869-1878, 1988
- 27) Robles JM, Morell AR, Redorta JP, Mateos JA dT and Rosello AS: Clinical behavior of prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase: a comparative study. *Eur Urol* **14**: 360-366, 1988
- 28) Allhoff E, de Riese W, Eifinger M, Pethke J and Jonas U: Prostate-specific antigen—comparative clinical appreciation of a serodiagnostic measure after 8 years of experience. *World J Urol* **7**: 12-16, 1989
- 29) 島崎 淳: 前立腺癌. *日泌尿会誌* **80**: 1407-1416, 1989
- (Received on February 1, 1990)
(Accepted on March 22, 1990)